dépasser les frontières

Médaille d'or

CNRS | 2008

La médaille d'or du CNRS distingue chaque année, depuis sa création en 1954, l'ensemble des travaux d'une personnalité scientifique qui a contribué de manière exceptionnelle au dynamisme et au rayonnement de la recherche française.

JEAN WEISSENBACH

Il figure parmi les deux ou trois meilleurs chercheurs au monde dans sa discipline. Ses travaux ont permis à la génétique de faire des pas de géant, depuis les balbutiements du séquençage jusqu'au décryptage du génome humain. Ce niveau d'excellence lui vaut aujourd'hui de recevoir la médaille d'or du CNRS.

LE PIONNIER DU GÉNOME

Jean Weissenbach s'est engagé résolument dans la conquête du génome humain. Le voici aujourd'hui lancé dans une nouvelle aventure : l'exploration du monde des bactéries. Parcours d'un grand scientifique et d'un chef d'orchestre hors pair de la recherche.

« Il est le Vasco de Gama de la science », disait de lui Jean Bernard[1]. Mais la « Terre », inconnue et vaste quoique microscopique, que Jean Weissenbach a contribué à découvrir est en réalité très proche. Elle se situe tout simplement en chacun de nous puisque ce sont les 3,5 milliards de « lettres » du code génétique humain. Le fameux code qui détermine toutes les caractéristiques de notre organisme. Le « livre de la vie » en somme. Mais le chercheur de 62 ans, directeur du Genoscope – Centre national de séquençage (CEA), à Évry, n'est pas fan de ce type de formules emphatiques. Mesuré, discret, ce pionnier de la génétique humaine accepte tout de même de se prêter au jeu médiatique dont il fait l'objet depuis quelques semaines. Et pour cause : il vient de recevoir la médaille d'or du CNRS. Il sera donc le troisième généticien, après Boris Ephrussi en 1968 et Piotr Slonimski en 1985, à inscrire son nom au palmarès de la plus haute distinction scientifique française.

Dès que l'on parle du lauréat, également Grand prix de la Fondation pour la recherche médicale en 2007, les mêmes mots reviennent : rigueur scientifique, talents d'organisation, modestie. « C'est un passionné, qui sait accepter les critiques et coordonner les différents acteurs de grands projets comme un parfait chef d'orchestre », commente ainsi Jean-Marc Egly, directeur de recherche à l'Institut de

Robot de repiquage de clones bactériens. Le clonage d'ADN dans les bactéries est une étape préalable au séquençage.

génétique et de biologie moléculaire et cellulaire de Strasbourg. « Avec plus de cinq cents publications dans les grandes revues internationales, il fait partie des deux ou trois meilleurs chercheurs au monde dans sa discipline », tient aussi à souligner Arnold Migus, directeur général du CNRS. Un niveau d'excellence qui force le respect. Dans son bureau d'où il dirige le Genoscope, Jean Weissenbach revient sur son parcours et se souvient de ses premiers pas en science.

Des débuts en officine

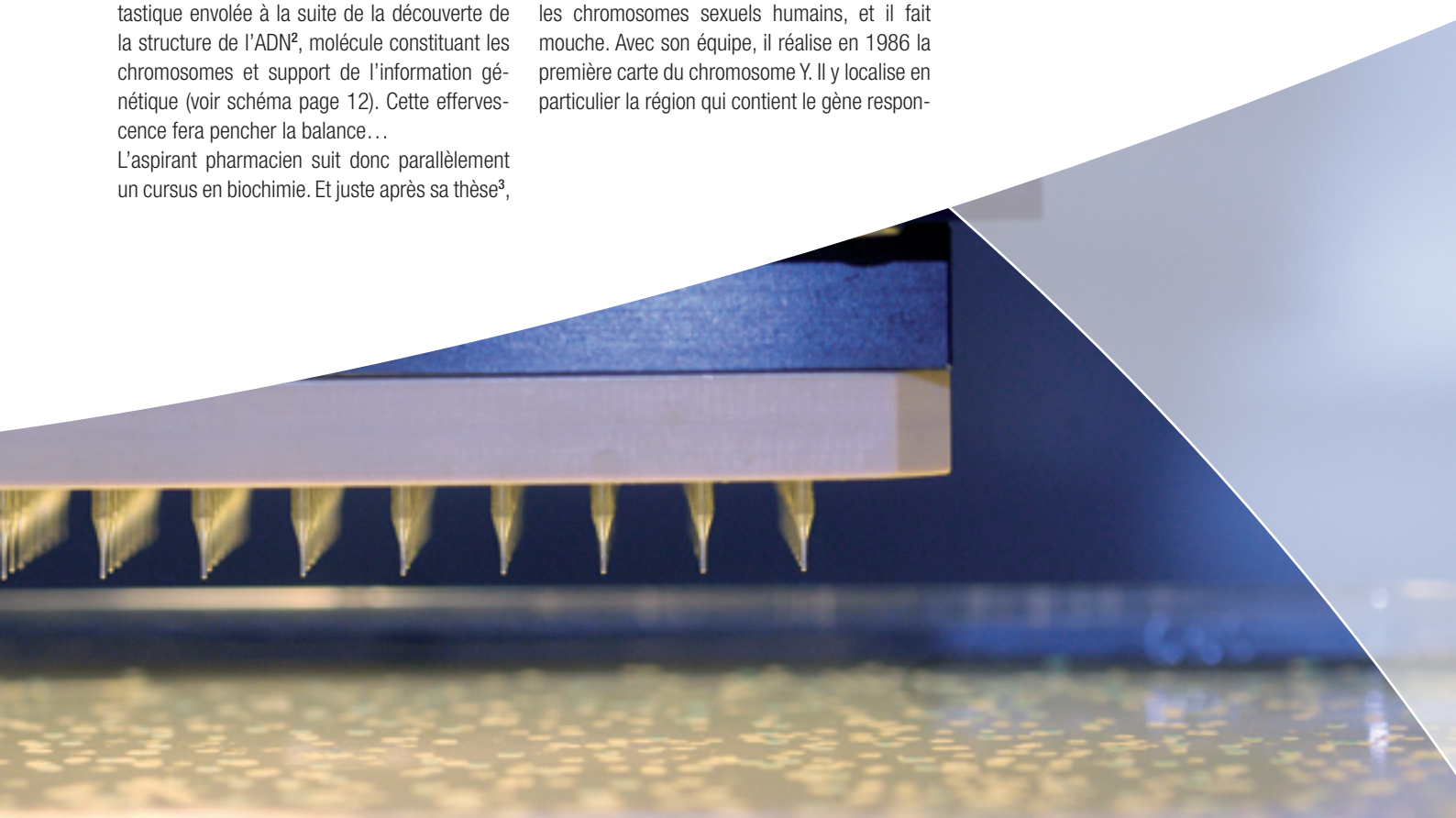
D'abord, il y a cet instituteur qui réalise des expériences devant la classe, « par exemple pour distiller de l'eau ». La reproductibilité de ces petites manips séduit le futur médaillé. Et puis, dans l'arrière-boutique de son pharmacien de père, il respire les flacons, hume les poudres, avant de s'attaquer, une fois adolescent, à la fabrication de pommades et autres préparations magistrales. Aucune hésitation donc : après le lycée, il entre en faculté de pharmacie. Mais l'univers de la recherche semble bien plus excitant que le travail en officine… « Trouver la réponse à des questions par une démarche expérimentale entraîne dans un monde dont on ne connaît pas l'issue, mais procure aussi des certitudes. C'est vraiment fascinant… », commente-t-il l'air songeur. En ce début des années 1970, la biologie moléculaire connait une fantastique envolée à la suite de la découverte de la structure de l'ADN[2], molécule constituant les chromosomes et support de l'information génétique (voir schéma page 12). Cette effervescence fera pencher la balance…

L'aspirant pharmacien suit donc parallèlement un cursus en biochimie. Et juste après sa thèse[3], il part en post-doctorat à l'Institut Weizmann, à Rehovot en Israël, centre de recherche mondialement reconnu en biologie. Nous sommes en 1977. Et pour la première fois, il aborde le domaine qui fera l'essentiel de sa renommée : la génétique humaine. Il s'agit d'identifier les gènes[4] d'interférons humains, ces protéines impliquées dans la défense contre les virus. « On savait cloner des petits bouts du matériel génétique, étape indispensable pour ensuite les lire, mais on en était encore loin… », se souvient-il. Il poursuit ce projet en France dans le laboratoire de Pierre Tiollais, à l'Institut Pasteur, à Paris. Celui-ci lui propose de constituer un groupe de recherche dans son laboratoire. Nous sommes alors en 1982. La génétique humaine est une discipline stagnante depuis des décennies où l'on se contente, faute d'outils d'analyse directe de l'ADN, de rassembler les caractéristiques d'individus d'une même famille pour tirer des conclusions sur la transmission des gènes. Plus pour très longtemps…

> « Je suis fan de l'homme et du scientifique. J'apprécie la chaleur humaine et la discrétion du personnage, la rigueur et la détermination sans faille dont il fait preuve face à de grands projets. »
>
> ***Jean-Louis Mandel,*** *directeur adjoint de l'Institut de génétique et biologie moléculaire et cellulaire de Strasbourg*

Épeler le génome

La biologie moléculaire vient de fournir de nouveaux outils permettant d'analyser les génomes. Grâce à eux, Jean Weissenbach se penche sur les chromosomes sexuels humains, et il fait mouche. Avec son équipe, il réalise en 1986 la première carte du chromosome Y. Il y localise en particulier la région qui contient le gène responsable de la détermination du sexe. Il démontre aussi pour la première fois qu'il se produit un échange[5] d'ADN entre les chromosomes X et Y. C'est le temps des premiers succès. Il rêve alors de s'attaquer à la totalité de notre matériel génétique : le génome humain. Et il a une idée. « Je voulais utiliser un nouveau type de marqueurs, les microsatellites, qui permettraient de mieux se repérer le long du génome et d'en établir une carte précise. » Mais il se trouve à l'étroit à l'Institut Pasteur pour réaliser son vaste projet. Il va donc commencer à le préparer au Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH), où Daniel Cohen[6] et Jean Dausset[7], certains de la pertinence de son idée, mettent un laboratoire à sa disposition. Rigoureux, posé, franc et direct, le chercheur inspire confiance. « Ce qu'il dit, il le fait, et ce qu'il fait, il le dit », résume aujourd'hui son confrère Jean-Marc Egly. ►►►



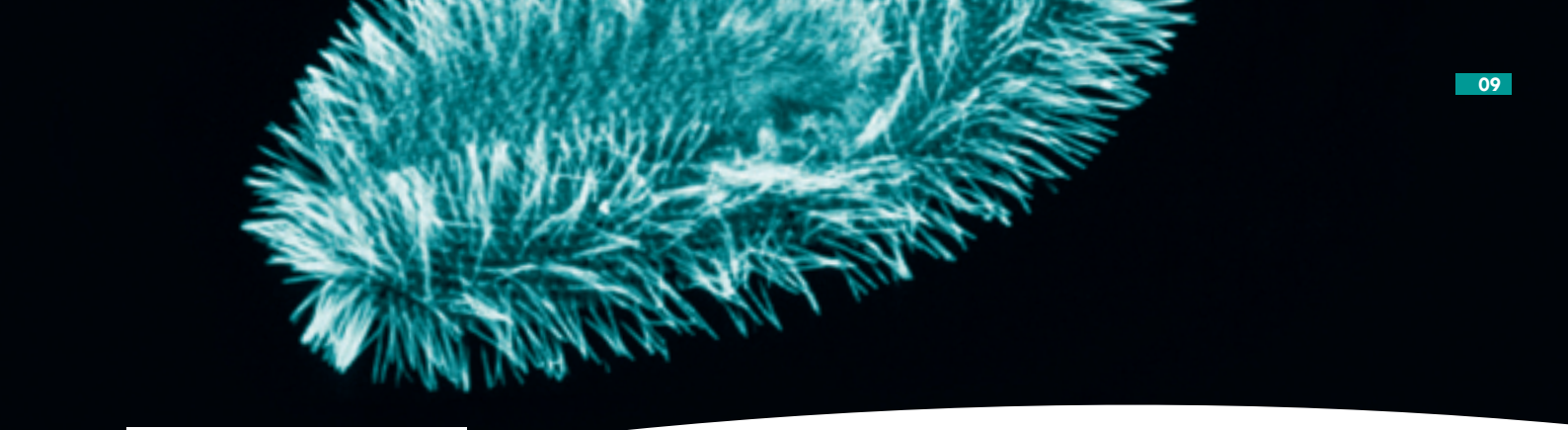


Image confocale colorisée d'une paramécie. Le Genoscope a réalisé le séquençage de cet organisme unicellulaire en 2005.

En 1990, sa technique est au point. Reste à l'appliquer à grande échelle. C'est alors que l'AFM (Association française contre les myopathies), responsable du Téléthon, parie sur les projets de cartes du génome de Jean Weissenbach et de Daniel Cohen. Grâce à ce financement, un laboratoire est créé en quelques mois à Évry, Généthon. Et dès 1992, le futur médaillé obtient une première carte génétique, publiée par la prestigieuse revue *Nature*. « Le succès fut bien plus considérable que je ne le prévoyais », commente-t-il, l'air sérieux. Alors qu'aux États-Unis les rivalités entre différentes équipes provoquent des retards, le chercheur français a pris tout le monde de vitesse. Les scientifiques du monde entier piochent dans cette carte – améliorée en 1994 et 1996 – et localisent grâce à elle de nombreux gènes responsables de maladies héréditaires en quelques mois à peine ! L'impact est considérable. Jean Weissenbach, qui reçoit en 1994 la médaille d'argent du CNRS pour l'ensemble de ses travaux sur le génome, devient alors l'un des chercheurs les plus cités au monde dans la littérature scientifique et ce pendant plusieurs années.

Le projet Apollo de la biologie

Homme « d'une exceptionnelle intégrité », « d'un sens aigu du bien public et du devoir envers la communauté scientifique », comme le décrit Bernard Dujon, professeur à l'Institut Pasteur, Jean Weissenbach répond présent quand la France fait appel à lui en 1996. Il s'agit alors de participer à ce qui sera surnommé le projet Apollo de la biologie : la lecture de la totalité des « lettres » de l'ADN de nos chromosomes. Pour rejoindre les autres pays au sein de ce « Projet génome humain », la France crée le Genoscope – Centre national de séquençage. Jean-Marc Egly, dont le rapport a conduit à la création du Centre, est chargé par le ministère de la Recherche de lui trouver un directeur. Il se souvient n'avoir pas hésité longtemps : « Par sa renommée internationale et l'excellence de ses travaux, Jean Weissenbach sortait du lot de façon exceptionnelle ». Pari gagné : son équipe, chargée du chromosome 14, s'acquitte de sa tâche haut la main et la séquence complète – la suite de « lettres » – du génome humain est publiée en 2003. Le chercheur est aussi à l'origine en 2000 de la première estimation fiable du nombre de nos gènes : 30 000[8] au lieu des 100 000 supposés jusqu'alors.

> « Ce fut l'un des premiers à comprendre la révolution génétique et génomique qui s'annonçait grâce à la détection du **polymorphisme de l'ADN.** En décidant de générer la carte génétique **des chromosomes humains** prenant appui sur les microsatellites, il allait être l'initiateur d'un véritable bond en avant **dans l'isolement des gènes** responsables de maladies. »
>
> ***Christine Petit,*** *directrice de l'unité « Génétique et physiologie de l'audition » de Paris*

> « C'est un homme d'une exceptionnelle intégrité **doublée d'un sens aigu du bien public** et du devoir envers la communauté scientifique. C'est très rare. C'est un véritable scientifique. **Pour lui, la découverte de la vérité** prime sur toute autre considération. »
>
> ***Bernard Dujon,*** *professeur à l'Université Pierre et Marie Curie et à l'Institut Pasteur*

« Depuis cette époque, j'ai tourné la page de la génétique humaine », commente Jean Weissenbach. « La séquence une fois dévoilée, la recherche de gènes de maladies s'est intensifiée », explique-t-il. « Cela faisait beaucoup de monde sur ce thème et déjà, enfant, je n'aimais pas faire la même chose que les autres… » Les découvertes se succèdent donc, mais dans d'autres domaines. Le Genoscope réalise notamment, seul ou en partenariat, le séquençage des génomes de l'arabette (une plante modèle), de l'anophèle (un moustique vecteur du paludisme), de la paramécie (un organisme unicellulaire) et du riz. Avec la même marque de fabrique : rigueur et précision. Mais l'homme a besoin de nouveaux défis. Indépendant, visionnaire et pragmatique, Jean Weissenbach a depuis quelques années réorienté ses recherches vers des organismes injustement délaissés : les bactéries. Ces « microbes » qui « font le ménage dans la nature » en dégradant les déchets sont pourtant essentiels dans l'écologie de la planète. « Mieux les connaître, gène par gène, pourrait conduire à toutes sortes d'applications », confie le lauréat, des projets plein la tête, « en particulier au service de l'environnement »…

---

(1) Éminent médecin français (1907-2006).
(2) La découverte de la structure en double hélice de la molécule d'ADN, ou acide désoxyribonucléique, a valu le prix Nobel de médecine à James Watson, Francis Crick et Maurice Wilkins en 1962.
(3) Sur la structure des ARN de transfert de levure, à l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire à Strasbourg, dans le laboratoire de Guy Dirheimer.
(4) Fragments d'ADN qui correspondent chacun à une instruction à effectuer par la cellule.
(5) Au cours de la production des cellules sexuelles, les chromosomes se chevauchent. Souvent des morceaux se coupent et sont alors échangés.
(6) Fondateur du CEPH à Paris en 1982.
(7) Prix Nobel de médecine en 1980.
(8) Le chiffre est aujourd'hui estimé à environ 25 000.

TROIS PAS DE GÉANT EN GÉNÉTIQUE HUMAINE

Inventeur de la carte génétique de haute précision, acteur essentiel du séquençage du génome humain, Jean Weissenbach, fort de plus de cinq cents publications, a révolutionné la génétique humaine. Ses travaux ont encore un impact considérable.

Lorsque Jean Weissenbach se lance dans la génétique humaine, dans les années 1980, on pense que notre génome contient plus de 100 000 gènes. Dans l'immensité de ce génome, on ne sait pas localiser « le » gène responsable d'une maladie génétique, faute de carte assez précise. D'ailleurs, on n'a encore pratiquement rien « lu » du fameux support qui contient les gènes, l'ADN (voir schéma page 12). En une quinzaine d'années à peine, le chercheur alsacien va permettre de faire trois pas de géant sur ces questions qui vont littéralement révolutionner la génétique humaine.

D'abord, la carte génétique

Les 3,5 milliards de lettres qui composent l'ADN représentent l'équivalent de deux mille livres de cinq cents pages ! Or près de 98 % de ces lettres sont dites « non codantes » et 2 % à peine correspondent donc à des gènes… Comment les trouver dans cette inextricable jungle ? Une carte génétique résoudrait cette question. Une première carte avait été établie dans les années 1980 grâce à la banque d'échantillons du Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH), celui-ci ayant rassemblé l'ADN prélevé sur des familles nombreuses sur trois générations. « Mais cette carte n'était pas assez précise », se souvient Jean Weissenbach. Il décide de faire mieux. Le principe de base sera le même. Il s'agit d'utiliser des groupes de « lettres », entre les gènes, qui diffèrent d'un individu à l'autre, et servent de points de repère : ce sont des marqueurs. Mais ceux de la première carte étaient peu nombreux, ne différaient que rarement entre les individus et de ce fait étaient placés approximativement.

Pour une carte de meilleure précision, le chercheur veut utiliser d'autres marqueurs, très nombreux dans le génome humain : les microsatellites. Ce sont des motifs de une à quatre lettres, par exemple (CA), (TTA), etc. qui se répètent au moins dix fois à la suite au milieu d'une séquence ordinaire. Chaque microsatellite correspond à une place unique dans le génome. Le nombre de répétitions d'un microsatellite varie fréquemment d'un individu à l'autre. Et aussi, chez un même individu, selon que l'on considère le « stock » d'ADN qui lui a été transmis par son père ou par sa mère (lire encadré 1 ci-dessous). On peut donc suivre la transmission d'un microsatellite de génération en génération. Et surtout identifier quels segments d'ADN viennent de chaque parent.

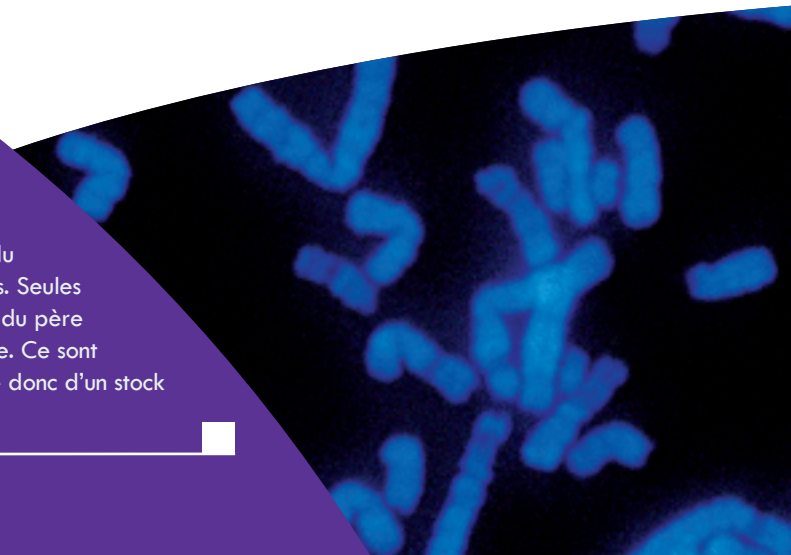
Ensuite, il n'y a plus qu'à suivre ces segments et appliquer des règles de statistique. Par exemple, pour une maladie comme la chorée de Huntington, on remarque que le parent malade

> « Sa carte génétique humaine, et les premières cartes physiques auxquelles il a contribué, ont été des outils absolument cruciaux pour la recherche sur les maladies génétiques, comme en témoigne le nombre extraordinaire de citations. Mon équipe en a directement bénéficié. Cela a donné aussi un coup d'accélérateur pour le séquençage du génome humain. »
>
> *Jean-Louis Mandel*

1

Transmission de l'ADN

L'ADN se présente sous forme de chromosomes, petits « bâtonnets » présents en 23 paires dans nos cellules. Les deux chromosomes de chaque paire portent deux versions des mêmes gènes. Elles peuvent avoir quelques « lettres » différentes et coder une information différente. Chaque individu porte donc deux « stocks » d'ADN dans chacune de ses cellules. Seules les cellules sexuelles font exception : celles de la mère et celles du père ne contiennent chacune qu'un seul chromosome de chaque paire. Ce sont elles qui fusionnent pour concevoir un nouvel individu, qui hérite donc d'un stock d'ADN issu de sa mère et d'un autre issu de son père.



transmet toujours un même segment d'ADN à ses enfants atteints, et jamais aux autres. On en conclut que le gène de la maladie se trouve dans ce segment. De 1991 à 1996, Jean Weissenbach va analyser la transmission de ces microsatellites dans les familles du CEPH. La version finale de la carte, publiée en 1996, comporte cinq mille microsatellites « points de repère », qui permettent d'atteindre une précision sans précédent : entre deux repères, il n'y a en moyenne qu'une dizaine de gènes !

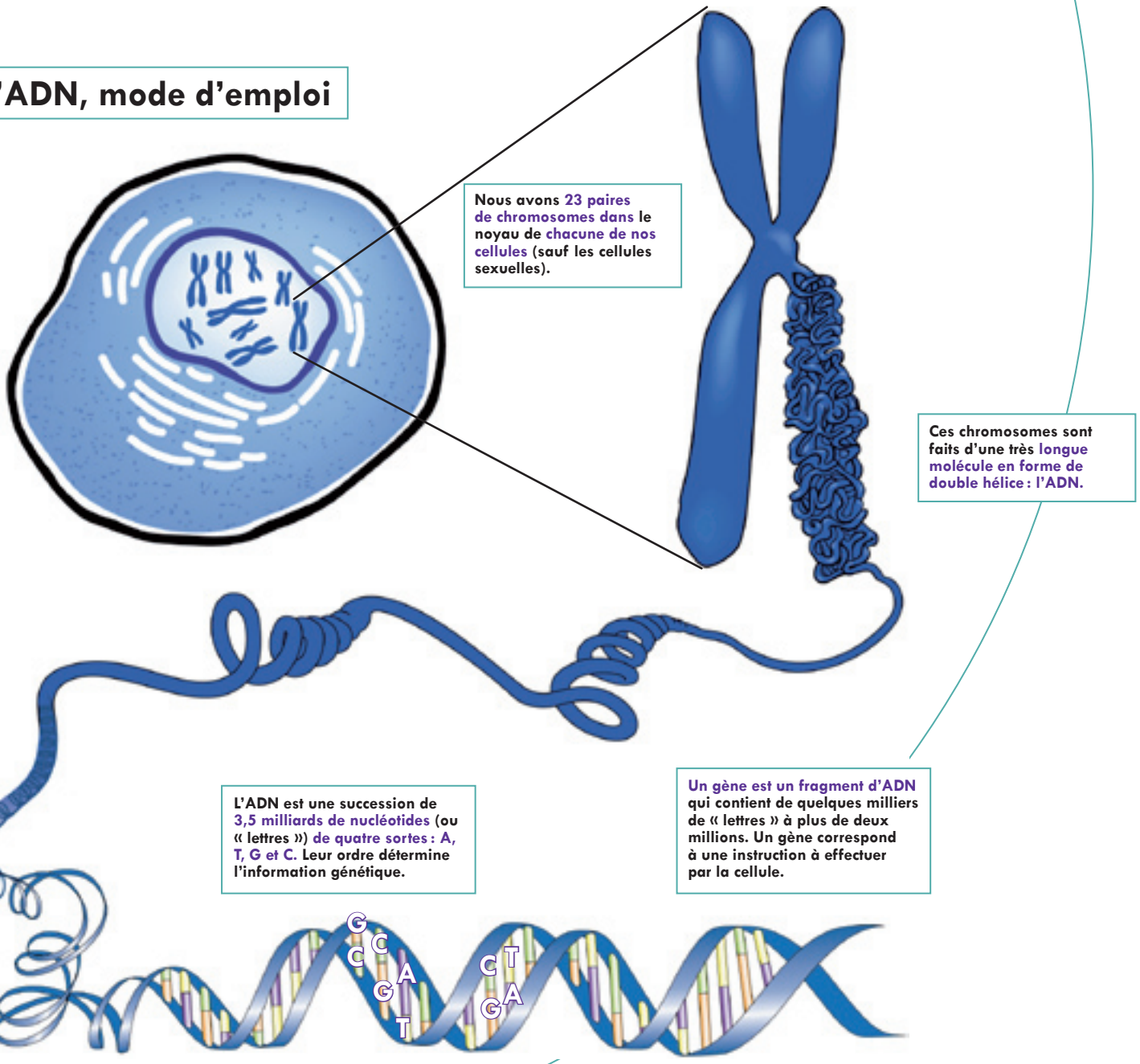
Grâce à cette carte de haute résolution, plus de sept cents gènes responsables de maladies héréditaires seront localisés dans les années qui suivront, parmi lesquels ceux responsables de paraplégies spastiques, de surdités, de rétinopathies, d'ataxies cérébelleuses, de la maladie de Crohn, du syndrome de Coffin-Lowry, de cardiomyopathies hypertrophiques, etc. Pour les identifier précisément, reste ensuite à lire « lettre par lettre » la région localisée sur le génome. Puis il faut comparer la séquence provenant de sujets normaux avec celle de sujets malades pour trouver la petite différence, la fameuse mutation du gène, qui a provoqué la maladie. Des dizaines de gènes sont ainsi identifiés au cours des années 1990, mais le procédé reste long et coûteux.

Un second pas de géant en génétique humaine va considérablement simplifier la tâche… ►►►

Automate de pipetage de microvolumes.

Les chromosomes, ici grossis cent fois au microscope électronique, contiennent tout notre patrimoine génétique.

L'ADN, mode d'emploi


Nous avons 23 paires de chromosomes dans le noyau de chacune de nos cellules (sauf les cellules sexuelles).
Ces chromosomes sont faits d'une très longue molécule en forme de double hélice : l'ADN.
L'ADN est une succession de 3,5 milliards de nucléotides (ou « lettres ») de quatre sortes : A, T, G et C. Leur ordre détermine l'information génétique.
Un gène est un fragment d'ADN qui contient de quelques milliers de « lettres » à plus de deux millions. Un gène correspond à une instruction à effectuer par la cellule.
G C C G A T C T G A
Le génome est l'ensemble du matériel génétique d'un organisme. Séquencer un génome, c'est « lire » la succession de toutes ses « lettres ».
Si une ou deux lettres d'un gène sont différentes par rapport à la version « normale », on dit qu'il a muté. Il peut alors provoquer une maladie génétique.

> « C'est lui qui a permis à la France de participer au programme international **sur le génome humain.** Et les retombées de ce projet ne sont même pas à discuter. **C'est la référence universelle** qui permet tous les travaux de recherche non seulement en génétique humaine, mais aussi sur l'histoire de l'humanité ou les différences entre les individus. »
>
> *Bernard Dujon*

Le génome humain entièrement séquencé

La carte génétique haute résolution de Jean Weissenbach a donné un fantastique coup d'accélérateur à la génétique humaine. Grâce à elle, on dispose en effet de points de repère et on peut délimiter une région donnée. Devant ces succès, le vieux rêve de « lire » la totalité du génome revient alors à l'ordre du jour. C'est le fameux « Projet génome humain » auquel un consortium public international décide de s'attaquer. Chaque grand centre de séquençage sera chargé d'une fraction du génome. En France, Jean Weissenbach et son équipe séquenceront le chromosome 14 au sein du Genoscope (lire encadré 2 ci-contre).

Comme les machines utilisées, les séquenceurs, ne peuvent lire que des fragments de 600 à 1000 nucléotides ou « lettres », il a fallu découper les chromosomes en petits bouts. Pour reconstituer la séquence complète, restait ensuite à tous les recoller dans le bon ordre au sein d'un gigantesque puzzle de millions de pièces ! Au Genoscope, comme dans les autres centres du consortium international, les machines tournent jour et nuit, sept jours sur sept. Il

faut lire au moins dix fois chaque séquence pour un résultat fiable, et un seul chromosome humain contient entre 50 et 300 millions de « lettres » ! Sans compter les nombreuses heures de manipulation biologique pour préparer les échantillons à lire… Un travail de titan. Et un véritable combat pour la science et la liberté. Car l'Américain Craig Venter menait au même moment un projet privé identique…

« Il annonçait vouloir vendre l'accès aux données des séquences du génome humain. Une telle privatisation nous semblait extrêmement dangereuse », témoigne le chercheur. « Seules les grandes sociétés privées y auraient eu accès : cela aurait été un ralentissement considérable pour la science. » En accélérant le mouvement, Jean Weissenbach et les autres chercheurs du consortium public parviennent à terminer la séquence de l'ensemble du génome en 2003. Quant aux données de séquence, elles ont été mises dans le domaine public au fur et à mesure de leur production dès le démarrage du projet. ►►►

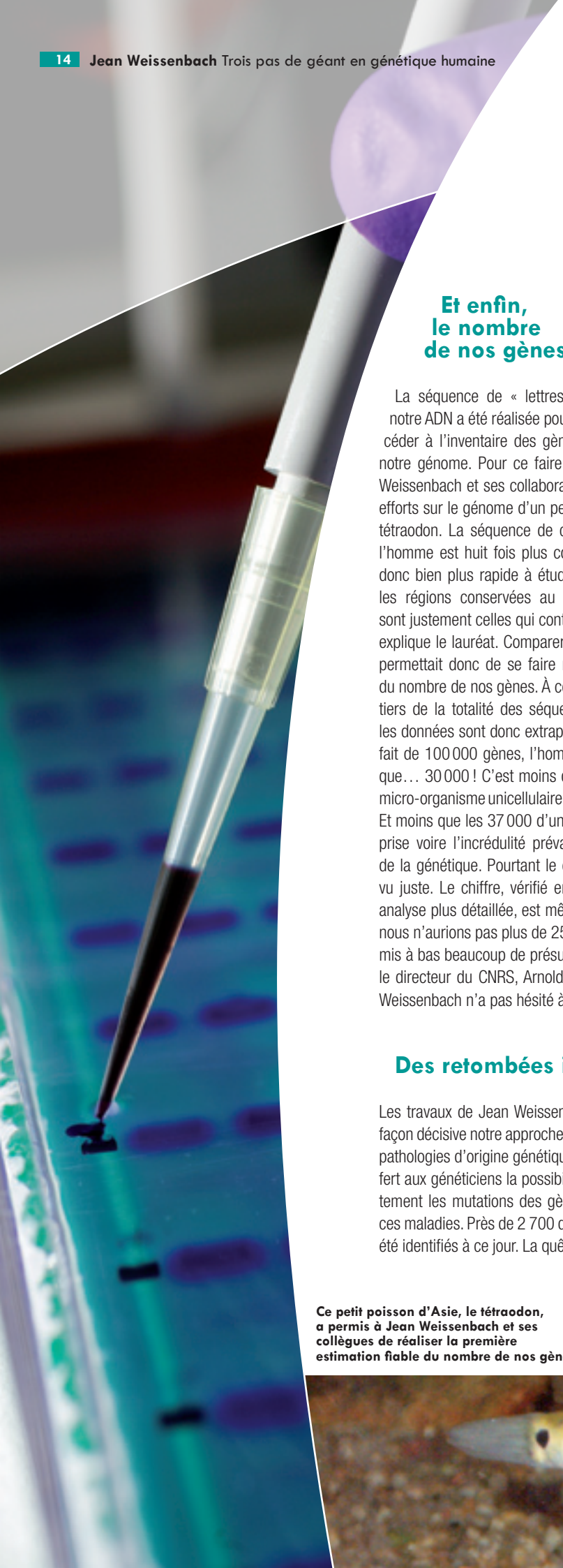
Séquençage au Genoscope, il y a une dizaine d'années, pour accomplir le « Projet génome humain ».

2

Le Genoscope, fleuron national

Dès 1993, les États-Unis et le Royaume-Uni, bientôt suivis d'autres pays, se lancent dans l'aventure du « Projet génome humain ». Pour rester dans la course, la France rejoint ce consortium public international en se dotant en 1996 d'un centre national de séquençage, le Genoscope, que Jean Weissenbach met sur pied grâce à un financement équivalent à douze millions d'euros et qu'il est chargé de diriger. En trois mois à peine, ce centre, premier « grand équipement » français en biologie à l'image des grands télescopes en astronomie ou des accélérateurs de particules en physique, sort de terre à Évry, en banlieue sud de Paris. En 2003, le Genoscope a achevé avec succès sa mission première dans la participation au « Projet génome humain », le séquençage du chromosome 14. Aujourd'hui, le centre continue de répondre aux besoins en séquençage à grande échelle de la communauté académique nationale. Microbes, animaux, plantes, humains, tous les projets d'analyse de génome en France présentant un intérêt scientifique, médical ou économique, passent en effet entre ses murs. Enfin, explique Jean Weissenbach, « il permet de se maintenir au niveau de l'état de l'art dans le domaine du séquençage et de l'analyse de la séquence ». Et ce en grande partie grâce au développement de méthodes informatiques, nécessaires à l'analyse et à la comparaison des génomes.

> « Alors qu'il pourrait, après un tel parcours, **se reposer sur ses lauriers,** il effectue, en plus de ses propres recherches, **un travail intense et irremplaçable** au service de la communauté scientifique en dirigeant de façon exceptionnelle **le Genoscope.** »
>
> *Bernard Dujon*



> « La communauté scientifique française des généticiens, des phylogénéticiens et des spécialistes de l'évolution lui est immensément redevable. »
>
> *Christine Petit*

Et enfin, le nombre de nos gènes

La séquence de « lettres » de notre ADN a été réalisée pour procéder à l'inventaire des gènes de notre génome. Pour ce faire, Jean Weissenbach et ses collaborateurs ont porté leurs efforts sur le génome d'un petit poisson d'Asie : le tétraodon. La séquence de ce lointain parent de l'homme est huit fois plus courte que la nôtre et donc bien plus rapide à étudier. « Or on sait que les régions conservées au cours de l'évolution sont justement celles qui contiennent des gènes », explique le lauréat. Comparer les deux séquences permettait donc de se faire rapidement une idée du nombre de nos gènes. À ce moment-là, seul un tiers de la totalité des séquences est disponible, les données sont donc extrapolées et surprise ! En fait de 100 000 gènes, l'homme n'en possèderait que… 30 000 ! C'est moins que la paramécie, un micro-organisme unicellulaire fort de 40 000 gènes. Et moins que les 37 000 d'un grain de riz ! La surprise voire l'incrédulité prévalent dans le monde de la génétique. Pourtant le chercheur alsacien a vu juste. Le chiffre, vérifié en 2001 grâce à une analyse plus détaillée, est même revu à la baisse : nous n'aurions pas plus de 25 000 gènes. « Cela a mis à bas beaucoup de présupposés », commente le directeur du CNRS, Arnold Migus, « mais Jean Weissenbach n'a pas hésité à être iconoclaste ».

Des retombées immenses

Les travaux de Jean Weissenbach ont modifié de façon décisive notre approche des quelque six mille pathologies d'origine génétique. La séquence a offert aux généticiens la possibilité de déceler directement les mutations des gènes responsables de ces maladies. Près de 2 700 de ces gènes ont ainsi été identifiés à ce jour. La quête continue et elle ne cesse de progresser. Mieux : elle concerne également d'autres maladies dites multifactorielles, telles que le diabète, l'obésité, les maladies cardiovasculaires, le cancer..., provoquées non par la seule défaillance d'un gène, mais aussi par des facteurs extérieurs (environnementaux, etc.). Ces découvertes furent aussi une première étape indispensable pour mettre au point des tests de diagnostic prénatal. Et face aux nombreuses questions d'éthique qu'elles soulèvent, Jean Weissenbach s'est toujours voulu rassurant : « Les craintes concernant l'eugénisme sont fondées, mais à relativiser. Un génotype à risque pour une maladie ne garantit pas de tomber malade, et peut même protéger d'une autre maladie. Il n'y a pas de génome idéal. »

Et ensuite ? Une fois les gènes identifiés et les malades dépistés, peut-on les guérir ? Non, on ne sait pas encore agir sur les gènes pour cela, et les thérapies géniques sont encore bien loin à l'horizon. « Il reste beaucoup de choses à comprendre. Il y a de nombreux gènes dont on ignore la fonction et, en réalité, on ne sait pas encore assez bien comment fonctionne une cellule… Se lancer dans des thérapies géniques avec des connaissances aussi fragmentaires me semble donc prématuré. » Restent des avancées en génétique absolument capitales, sur la connaissance du vivant et de ses mécanismes complexes, nouvelles bases pour une nouvelle génération de chercheurs.

Ce petit poisson d'Asie, le tétraodon, a permis à Jean Weissenbach et ses collègues de réaliser la première estimation fiable du nombre de nos gènes.

ET MAINTENANT, LA RÉVOLUTION VERTE

Jean Weissenbach a tourné la page du génome humain pour s'intéresser aux questions d'environnement. Son nouveau défi ? Mieux connaitre l'activité des bactéries, qui jouent un rôle prépondérant dans l'écologie de la planète.

Domaine de Babio, à trente kilomètres au nord de Narbonne, dans l'Hérault. Short en jean et sweat-shirt aux couleurs du Genoscope, Jean Weissenbach s'active de la cave au pressoir, de grands seaux dans les mains. « Le domaine appartient à ma fille, elle produit du vin depuis cinq ans. Au moment des vendanges, je viens toujours donner un coup de main », explique le lauréat, grand amateur de vins. Il y a deux ans environ, il a justement séquencé le génome de la vigne, « fleuron de notre patrimoine national », au terme d'une course effrénée contre une équipe privée italienne. « Il fallait être les premiers », dit-il en souriant, « question de prestige ! » Plus sérieusement, ce résultat, fruit d'une collaboration avec l'Inra et une autre équipe italienne, mais publique, pourrait s'avérer riche de retombées pour les cépages du futur. « La vigne est sujette à de nombreuses maladies », explique le chercheur alsacien, les mains et les jambes ombrées de tanins noirâtres. « Certaines espèces sauvages non cultivées résistent mieux que les cépages cultivés. En identifiant les gènes protecteurs, on pourrait sélectionner des cépages résistants et, à terme, réduire l'utilisation des pesticides. » ►►►

> « J'admire qu'il ait entamé, après tous ses succès dans le domaine de la génomique humaine, un nouveau et passionnant programme sur les métagénomes[1] de populations bactériennes. »
>
> *Jean-Louis Mandel*

Jean Weissenbach et sa fille, dans le vignoble de celle-ci, près de Narbonne.

Colonies bactériennes destinées à recevoir un fragment d'ADN à séquencer.

Avant tout séquençage, la très longue molécule d'ADN a été coupée en fragments, ici contenus dans une bande de gel.

L'environnement, voilà justement le nouveau cheval de bataille du chercheur, qui profite souvent de ses moments libres pour s'adonner au trekking ou au VTT, en pleine nature. « Les problèmes d'environnement sont maintenant au moins aussi urgents et cruciaux que ceux de santé publique », insiste-t-il, « même si les deux sont bien sûr liés, les premiers ayant des conséquences sur les seconds ». Depuis qu'il a tourné la page de la génétique humaine, il y a cinq ans environ, Jean Weissenbach a donc orienté ses travaux dans une autre direction et mis le Genoscope sur une nouvelle orbite, même si le séquençage reste sa mission de base.

Les bactéries, son nouveau défi

Le chercheur se penche désormais sur de minuscules organismes : les bactéries. Leur intérêt ? Tout d'abord, elles fabriquent des enzymes capables de catalyser[2] des réactions chimiques. Or « ces enzymes pourraient remplacer avantageusement les catalyseurs habituellement utilisés en chimie industrielle », reprend Jean Weissenbach. Par exemple, les enzymes de bactéries permettent de travailler sans solvants. Or ces liquides, nécessaires pour diluer les substances à faire réagir entre elles, sont généralement très polluants dans la chimie actuelle. Et puis, comme l'action de ces enzymes est très ciblée, la réaction ne crée pas de produits secondaires, aussi fréquents que polluants dans la chimie traditionnelle. Bref, les enzymes semblent les meilleures alliées de la « chimie verte », dont tout le monde parle, « sans encore investir assez sur les bactéries », regrette Jean Weissenbach. Elles commencent à être utilisées, certes, « mais il existe beaucoup de gènes codant des enzymes dont on ignore le rôle ».

C'est là que le généticien et le Genoscope entrent en scène. Comme 99 % des bactéries sont impossibles à cultiver, l'approche par séquençage est actuellement la seule qui permette d'en savoir plus. Jean Weissenbach a donc réintroduit l'étude de la biochimie métabolique dans son laboratoire. « Nous nous intéressons en particulier aux communautés microbiennes des boues des stations d'épuration », explique-t-il. Mal connues et mal considérées, elles jouent pourtant un rôle essentiel dans l'écologie de la planète puisqu'elles dégradent les déchets dans la nature : elles « font le ménage ». « Nous essayons de répertorier ces bactéries, de reconstituer leur génome et, enfin, d'inventorier les gènes liés à de nouvelles activités enzymatiques », poursuit le chercheur. Outre l'intérêt pour la chimie de synthèse, elles pourraient donc aussi permettre de détruire des polluants.

« À rebours de la conception habituelle, je pense que les sciences du vivant peuvent apporter beaucoup à la chimie. J'espère que le prestige associé à la médaille d'or du CNRS m'aidera à œuvrer en ce sens et à faire des émules », conclut Jean Weissenbach. On l'aura compris, ces nouvelles disciplines, tournées vers l'ingénierie du vivant et la chimie de synthèse, lui tiennent à cœur. Et il compte bien y briller une fois encore avant de tirer sa révérence à la science.

> « C'est quelqu'un qui allie doute et humour, probité et lucidité. Il est indépendant mais pas rebelle. Au plan scientifique, il est à la fois visionnaire et pragmatique. Il aime le débat d'idées et respecte celles des autres, travailler avec lui est un authentique plaisir. Il aime dire sa fierté d'être « serviteur » (et quel serviteur !) du service public. »
>
> *Christine Petit*

(1) Un métagénome désigne l'ensemble des génomes des populations bactériennes d'un milieu donné.
(2) Un catalyseur est une substance qui augmente la vitesse d'une réaction chimique.

Né le 13 février 1946 à Strasbourg

Formation

- 1977 : Docteur ès sciences, Université de Strasbourg
- 1969 : Pharmacien, Université de Strasbourg

Carrière

- Depuis 2007 : Chef de l'Institut de génomique du CEA
- Depuis 2006 : Directeur du laboratoire « Génomique métabolique » (Université d'Évry/CNRS/CEA) au Genoscope
- 2000 à 2005 : Directeur du laboratoire « Structure et évolution des génomes » (Université d'Évry/CNRS/CEA) au Genoscope
- Depuis 1997 : Directeur général du Genoscope – Centre national de séquençage (CEA)
- 1995 à 1997 : Directeur du Laboratoire des maladies génétiques humaines, CNRS URA 1922 à Généthon
- 1991 à 1994 : Directeur de l'unité « Génome des mammifères », CNRS URA 1445 (Institut Pasteur)
- 1990 à 1993 : Directeur de l'unité « Génétique moléculaire humaine » (Institut Pasteur)
- 1990 à 1996 : Directeur du projet « Cartographie génétique de l'homme » à Généthon
- 1990 : Centre d'étude du polymorphisme humain
- 1979 à 1989 : Laboratoire Tiollais, Institut Pasteur (Inserm U163)
- 1977 à 1978 : Stage post-doctoral, Institut Weizmann (Israël) (Institut Pasteur)
- 1974 à 1977 : Institut de biologie moléculaire et cellulaire du CNRS, Strasbourg
- 1969 à 1973 : Laboratoire Dirheimer, Faculté de pharmacie, Strasbourg

Publications et ouvrages

- 500 publications scientifiques dans des revues internationales
- plus de 80 conférences internationales invitées

Comités éditoriaux de revues scientifiques

- 2007 : *Current Opinion in Microbiology* (éditeur de la section génomique)
- 2002 à 2004 : *Human Genomics*
- 2001 à 2006 : *Current Opinion in Genetics & Development*
- 1995 à 2004 : *Genome Research*
- 1994 à 2002 : *Annals of Human Genetics*
- 1994 à 1998 : *Human Molecular Genetics*
- 1992 à 1997 : *Cytogenetics and Cell Genetics*

Prix et distinctions

- 2008 : Médaille d'or du CNRS
- 2007 : Grand prix de la Fondation pour la recherche médicale
- 2005 : Membre associé de l'Académie nationale de pharmacie
- 2002 : Prix international de la Fondation Gairdner, Canada
- 2001 : Prix du Prince des Asturies 2001 pour la science et la technique
- 2001 : Prix de l'Ordre national des pharmaciens
- 1999 : *Platinum Technology 21st Century Pioneer Partnership Award* de la *Smithsonian Institution*
- 1998 : Membre de l'Académie des sciences (correspondant de 1993 à 1998)
- 1996 : Prix de la Fondation Athena, décerné conjointement par la Fondation Athena et l'Académie des sciences
- 1995 : Prix Mauro Baschirotto, *European Society of Human Genetics*
- 1994 : Médaille d'argent du CNRS
- 1992 : Prix Mergier-Bourdeix de l'Académie des sciences
- 1988 : Membre de l'EMBO (*European Molecular Biology Organization*)
- 1979 : Prix Maurice Nicloux, Société de chimie biologique
- 1978 : Prix de thèse de la Faculté de pharmacie de Strasbourg
- 1978 : Prix de thèse du Lion's Club, Université de Strasbourg

Les lauréats depuis 1954

2007	**Jean Tirole** économie
2006	**Jacques Stern** cryptologie
2005	**Alain Aspect** physique
2004	**Alain Connes** mathématiques
2003	**Albert Fert** physique
2002	**Jean Jouzel** glaciologie
	Claude Lorius glaciologie
2001	**Maurice Godelier** anthropologie
2000	**Michel Lazdunski** biochimie
1999	**Jean-Claude Risset** informatique musicale
1998	**Pierre Potier** chimie
1997	**Jean Rouxel** chimie
1996	**Claude Cohen-Tannoudji** physique
1995	**Claude Hagège** linguistique
1994	**Claude Allègre** physique du globe
1993	**Pierre Bourdieu** sociologie
1992	**Jean-Pierre Changeux** neurobiologie
1991	**Jacques Le Goff** histoire
1990	**Marc Julia** chimie
1989	**Michel Jouvet** biologie
1988	**Philippe Nozières** physique
1987	**Georges Canguilhem** philosophie
	Jean-Pierre Serre mathématiques
1986	**Nicole Le Douarin** embryologie
1985	**Piotr Slonimski** génétique
1984	**Jean Brossel** physique
	Jean-Pierre Vernant histoire
1983	**Évry Schatzman** astrophysique
1982	**Pierre Joliot** biochimie
1981	**Jean-Marie Lehn** chimie
	Roland Martin archéologie
1980	**Pierre-Gilles de Gennes** physique
1979	**Pierre Chambon** biologie
1978	**Maurice Allais** économie
	Pierre Jacquinot physique
1977	**Charles Fehrenbach** astronomie
1976	**Henri Cartan** mathématiques
1975	**Raymond Castaing** physique
	Christiane Desroches-Noblecourt égyptologie
1974	**Edgar Lederer** biochimie
1973	**André Leroi-Gourhan** ethnologie
1972	**Jacques Oudin** immunologie
1971	**Bernard Halpern** immunologie
1970	**Jacques Friedel** physique
1969	**Georges Chaudron** chimie
1968	**Boris Ephrussi** génétique
1967	**Claude Lévi-Strauss** ethnologie
1966	**Paul Pascal** chimie
1965	**Louis Néel** physique
1964	**Alfred Kastler** physique
1963	**Robert Courrier** biologie
1962	**Marcel Delépine** chimie
1961	**Pol Bouin** physiologie
1960	**Raoul Blanchard** géographie
1959	**André Danjon** astrophysique
1958	**Gaston Ramon** immunologie
1957	**Gaston Dupouy** physique
1956	**Jacques Hadamard** mathématiques
1955	**Louis de Broglie** physique
1954	**Émile Borel** mathématiques

Crédit photos

page 5 : © CNRS Photothèque / Christophe Lebedinsky
page 6 : © CNRS Photothèque / Emmanuel Perrin
page 7 : © CNRS Photothèque / Christophe Lebedinsky
page 8 : © CNRS Photothèque / Emmanuel Perrin
page 9 : © CNRS Photothèque / Anne Fleury
page 10 : © CNRS Photothèque / Marie-Jeanne Pillaire
page 11 : © CNRS Photothèque / Emmanuel Perrin
: © CNRS Photothèque / Thierry Mamberti
page 12 : © CNRS / Sarah Landel
page 13 : © CNRS Photothèque / Richard Lamoureux
page 14 : © CNRS Photothèque / Christophe Lebedinsky
© CNRS Photothèque / Genoscope
page 15 : © CNRS Photothèque / Emmanuel Perrin
page 16 : © CNRS Photothèque / Hubert Raguet

Cette plaquette de la **collection Talents** est éditée par la **Direction de la communication du CNRS.**

Directeur de la rédaction Arnaud Benedetti
Directeur adjoint de la rédaction Fabrice Impériali

Coordination et recherche iconographique Stéphanie Lecocq
Rédaction Charline Zeitoun
Conception graphique et réalisation Sarah Landel

Impression TAAG
Dépôt légal décembre 2008
ISSN 1777-0378

Pour retrouver tous les **Talents 2008 :**
www.**cnrs**.fr/fr/**recherche/prix/medaillesor**.htm

D'après la Médaille d'or gravée par **Roger B. Baron** pour la Monnaie de Paris.
© CNRS - Conception graphique Sarah Landel